

06 JAN 2005

PCT/EP 03 / 07427

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 29 OCT 2003
WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 30 917.5
Anmeldetag: 09. Juli 2002
Anmelder/Inhaber: bioLeads GmbH, Heidelberg, Neckar/DE
Bezeichnung: Fredericamycin-Derivate
IPC: C 07 D 221/18

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

A 9161
0000
EDV-L

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der

- 5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert und zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

In *Heterocycles* 37 (1994) 1893 - 1912, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 9921 - 9926, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 11275 - 11286, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 11839 - 11849 und in *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.

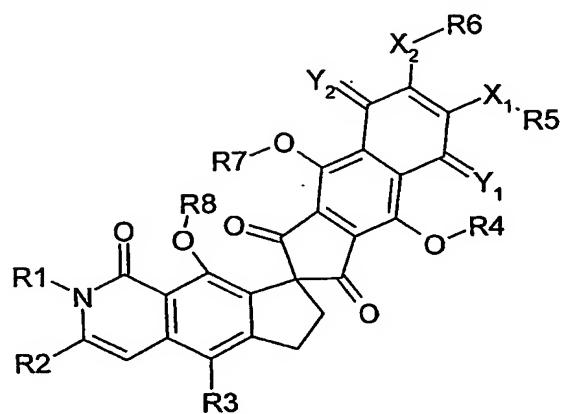
20

In US 4673768 sind Alkalosalze des Fredericamycin A beschrieben. In US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

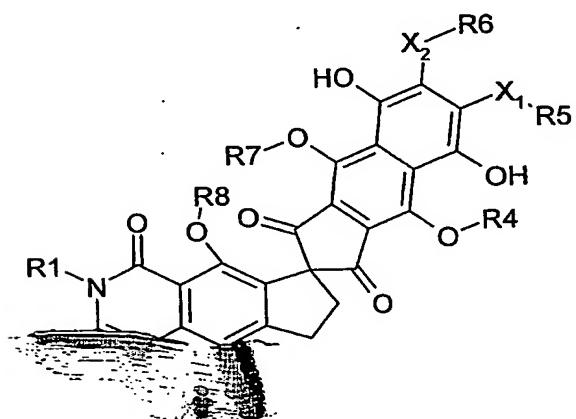
25

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate, die insbesondere am Ring E, am Ring F oder an den Ringen E und F derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde außerdem eine semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring E, am Ring F oder an beiden Ringen E und F einzuführen, die erlauben unter anderem die Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Weitere aus dem Stand der Technik bekannte Wege zur Derivatisierung können an den erfundungsgemäßen Derivaten zusätzlich durchgeführt werden. Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin-Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin Einschlusverbindungen hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen
Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

10

R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

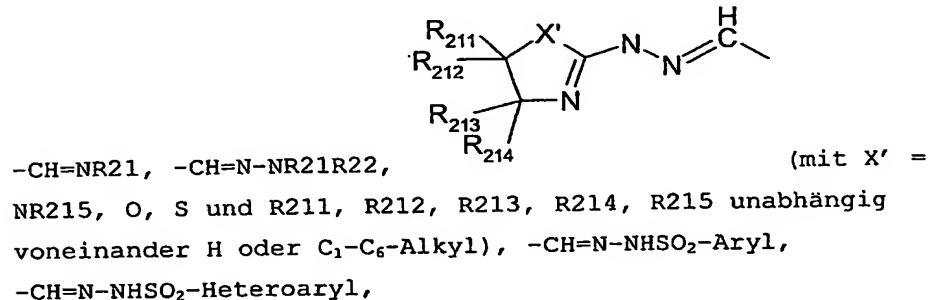
R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-

15

Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p
= 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o;
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21,
NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH₂NHCOR21, CH₂NHCSR21,

20

CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21, CH₂OSO₂-R21, CHO,
 CH=NOH, CH(OH)R21, -CH=NOR21, -CH=NOCOR21,
 -CH=NOCH₂CONR21R22, -CH=NOCH(CH₃)CONR21R22,
 -CH=NOC(CH₃)₂CONR21R22, -CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-
 5 CH₂NHCOR21, -CH=N-O-CH₂NHCOR21, -CH=N-NHCS-R23,
 -CH=CR24R25 (trans oder cis), COOH, COOR21, CONR21R22,



- | | |
|----------|--|
| R21, R22 | unabhängig voneinander C ₁ -C ₁₄ -Alkyl, C ₁ -C ₁₄ -Alkanoyl, C ₁ -C ₆ -Alkylhydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkylamino, C ₁ -C ₆ -Alkylamino-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylamino-di-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Cycloalkyl, C ₁ -C ₄ -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C ₁ -C ₄ -Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C ₁ -C ₄ -Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C ₁ -C ₄ -Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C ₁ -C ₄ -Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C ₁ -C ₄ -Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C ₁ -C ₄ -Alkanoyl-Aryl, C ₁ -C ₄ -Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di- |
| 15 | zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), |
| R23 | unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder |
| 30 | CH ₂ pyridinium-salze, CH ₂ tri-C ₁ -C ₆ -alkylammonium-salze, |
| R24 | unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH ₃ , COOH, COOR21, CONR21R22, NH ₂ , NHCOR21 |

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H,
CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R24, R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

5 R3 H, F, Cl, Br, I, OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32,
NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F,
insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,

10 R31, R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5, R6 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-
C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für
o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
ergeben zusammen X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7gliedrigen
Ring,

15 R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41

20 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

X1 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl

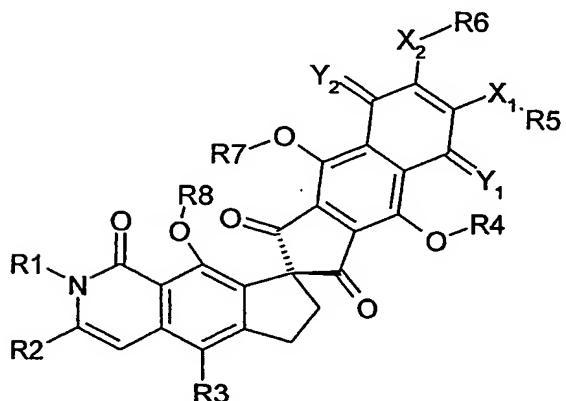
X2 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl

30 Y1 O, N-R5

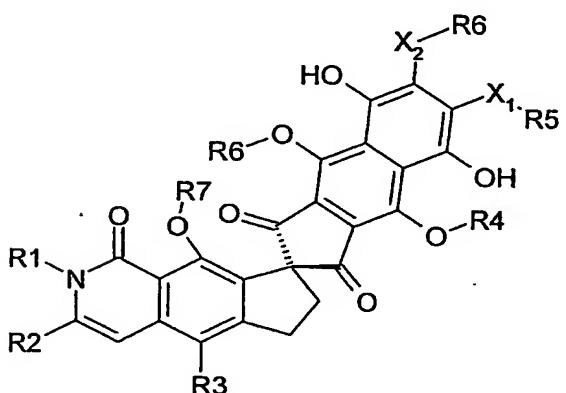
Y2 O, N-R5

35 und bei Y1 oder Y2 gleich N-R5, kann X2-R6 gleich H sein,
bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



II a



IIb

5

wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X1, X2, Y1 und Y2 wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlusserbindungen.

10

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens

- 15 verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünfacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünfzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt
20 Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder

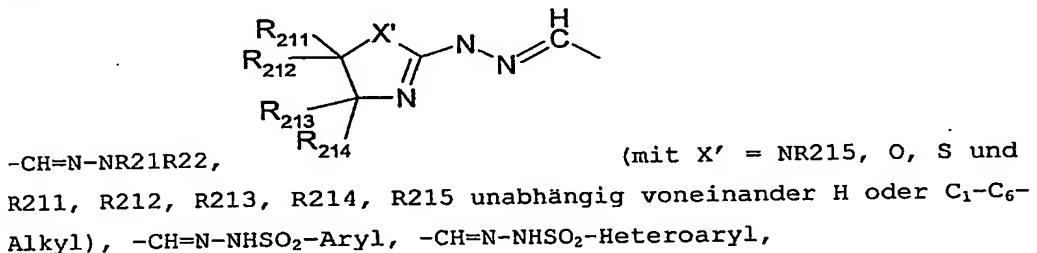
ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R1 oder R3 ungleich H ist, wenn R4 bis R8 H oder Alkyl sind.

5

Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =

10 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁, NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CH(OH)R₂₁, -CH=NOCOR₂₁, -CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂, -CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃, -CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), CONR₂₁R₂₂, -CH=NR₂₁,

15

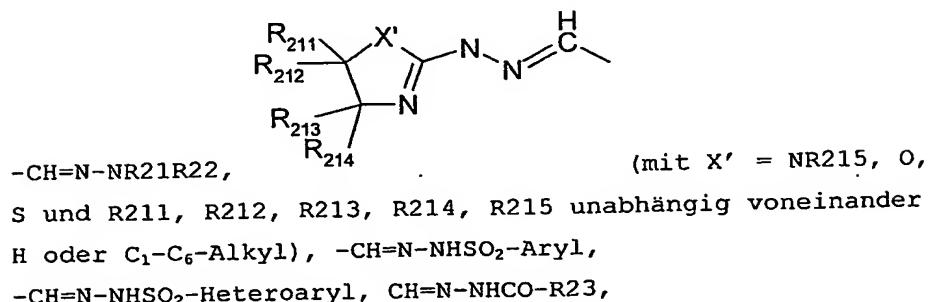


20 Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

25 R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃, CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y (Y=F, Cl, Br, I), CH₂NH₂, CH₂NR₂₁R₂₂, CH₂NHCOR₂₃, CH₂NHCSR₂₃, CH₂SH, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, insbesondere CH₂OH, CH₂OR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, insbesondere CHO, CH(OR₂₁)₂, CH(SR₂₁)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR₂₁, CH=NOCOR₂₁, CH=N-NHCO-R₂₃, CH=CR₂₄, R₂₅ (trans oder cis),

insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



5

R21, R22 unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C_1-C_4 -Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_4 -Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH_2 pyridinium-salze, CH_2 tri- C_1-C_6 -alkylammonium-salze,

15 R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

20 R24, R25 zusammen C_4-C_8 -Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl,

25 R5, R6 H, unabhängig voneinander C_1-C_{14} -Alkyl, C_2-C_{14} -Alkenyl, Aryl, C_1-C_4 -Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C_1-C_4 -Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Heterocycloalkyl, $C_mH_{2m+o-p}Y_p$ (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6 ergeben zusammen $X_1-C-C-X_2$ einen 5,6 oder 7gliedrigen

35 Ring,

R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

5 bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlusverbindungen.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, 10 Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlusverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

15 Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination 20 mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt 25 werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

Des weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur 30 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

35 Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH₂-Gruppe durch eine

Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

Der Term „C_{1-C₆}-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt 10 oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit einer oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C₂₋₆-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butadienyl, 2,4-Butadienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentadienyl, 2,4-Pentadienyl, 1,4-Pentadienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethylbutenyl.

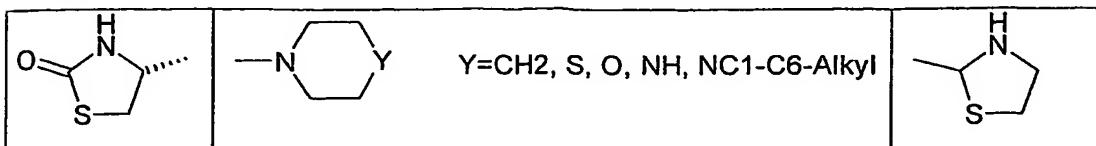
Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom 25 und Chlor.

Der Term „NR21R22“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, 35 Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH₂-

Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH₂-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

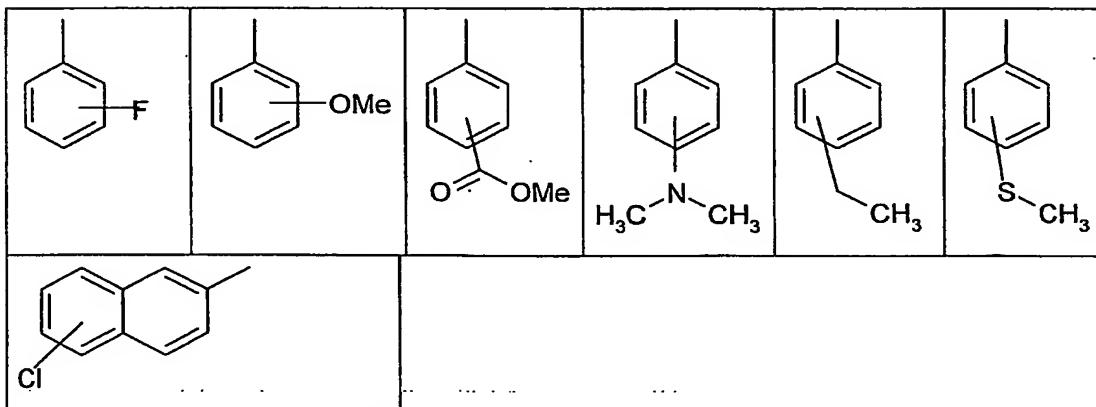


5

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die Reste R₁₁, R₁₂ unabhängig von einander C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

15

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:

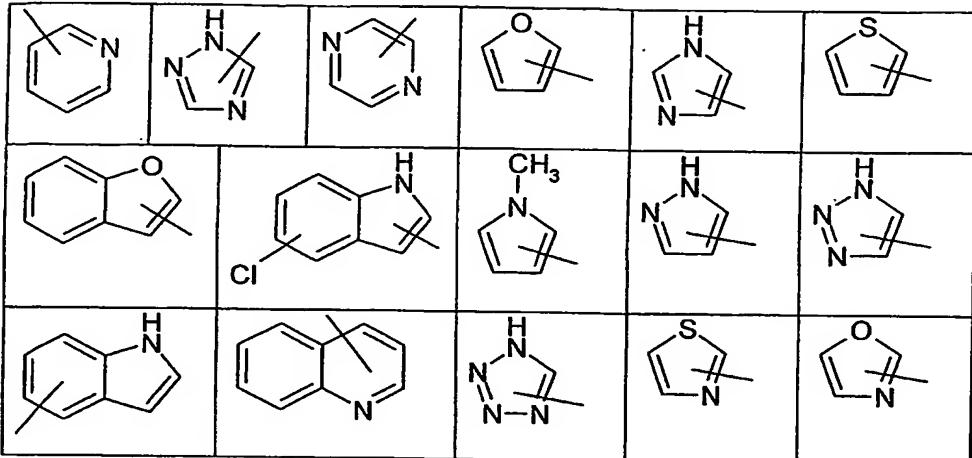


Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die

25 COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂; Halogen haben können, wobei die

Reste R₁₁ unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



5

Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

10

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkalionen, bevorzugt Na, K, Erdalkalionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

20

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

25

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0,1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig

5 am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,

10 Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt.

Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen

Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen,

Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln,

Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren,

15 Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder

Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.:

Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so

erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise

in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

20

Experimenteller Teil

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den

bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b

25

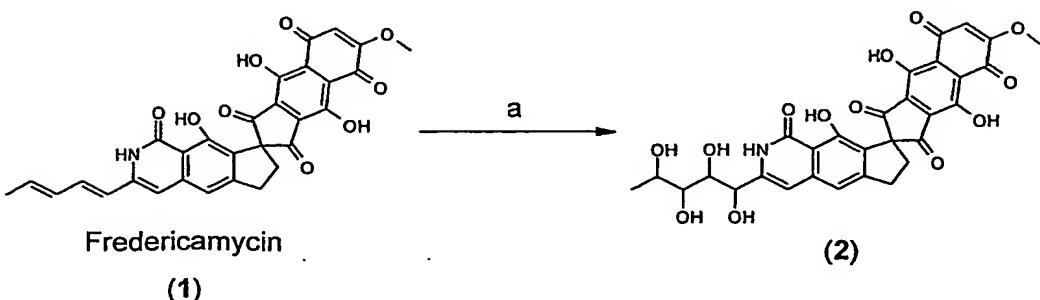
und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den

entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

Herstellung der Substanzen

30 Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. (s. Schema 1) ..

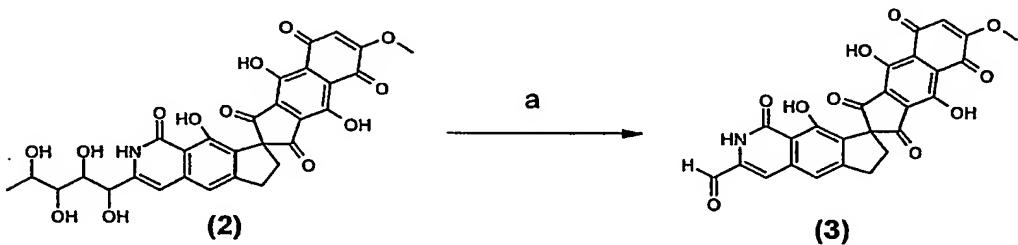
Schema 1



a) OsO_4 , N-Methylmorpholin-N-oxid, CH_2Cl_2 , CH_3OH , H_2O

- 5 Das Fredericamycin-tetrol (2) dient als wichtige Zwischenstufe für die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatsspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat lässt sich die Tetroseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd 10 (4) abbauen (s. Schema 2).

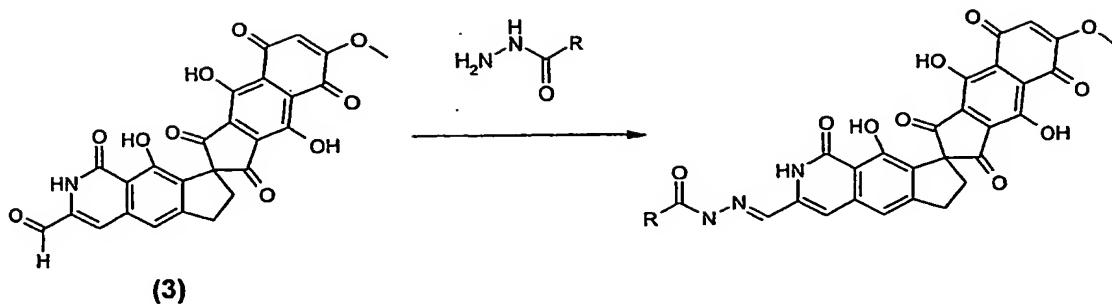
Schema 2



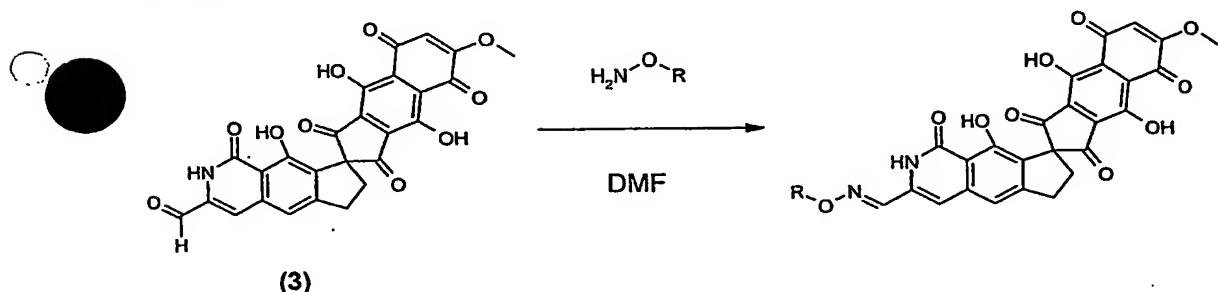
- 15 a) $\text{NaIO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMF}$ oder trägergebundenes- $\text{IO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{DMF}$

- Der Fredericamycin-Aldehyd (3) lässt sich mit Acylhydrazenen, Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden Hydrazone (s. Schema 3), bzw. Oxim und Oximether (s. Schema 4) 20 umsetzen: Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten bis Stunden beendet.

Schema 3



5 Schema 4



Halogensubstituierte Fredericamycinderivate R=I,Br,Cl,F

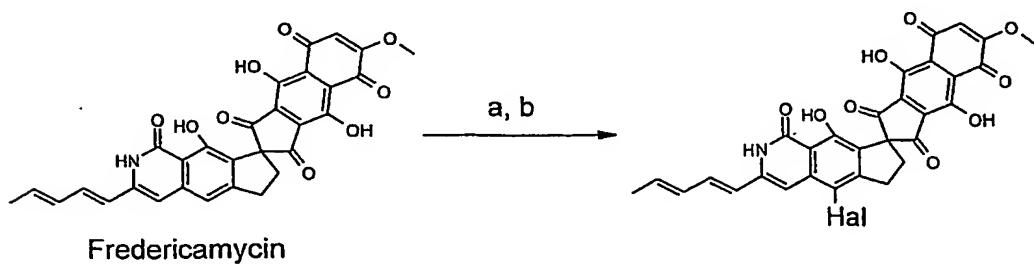
10

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (4) und (5) umsetzen (Schema 5).

15

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

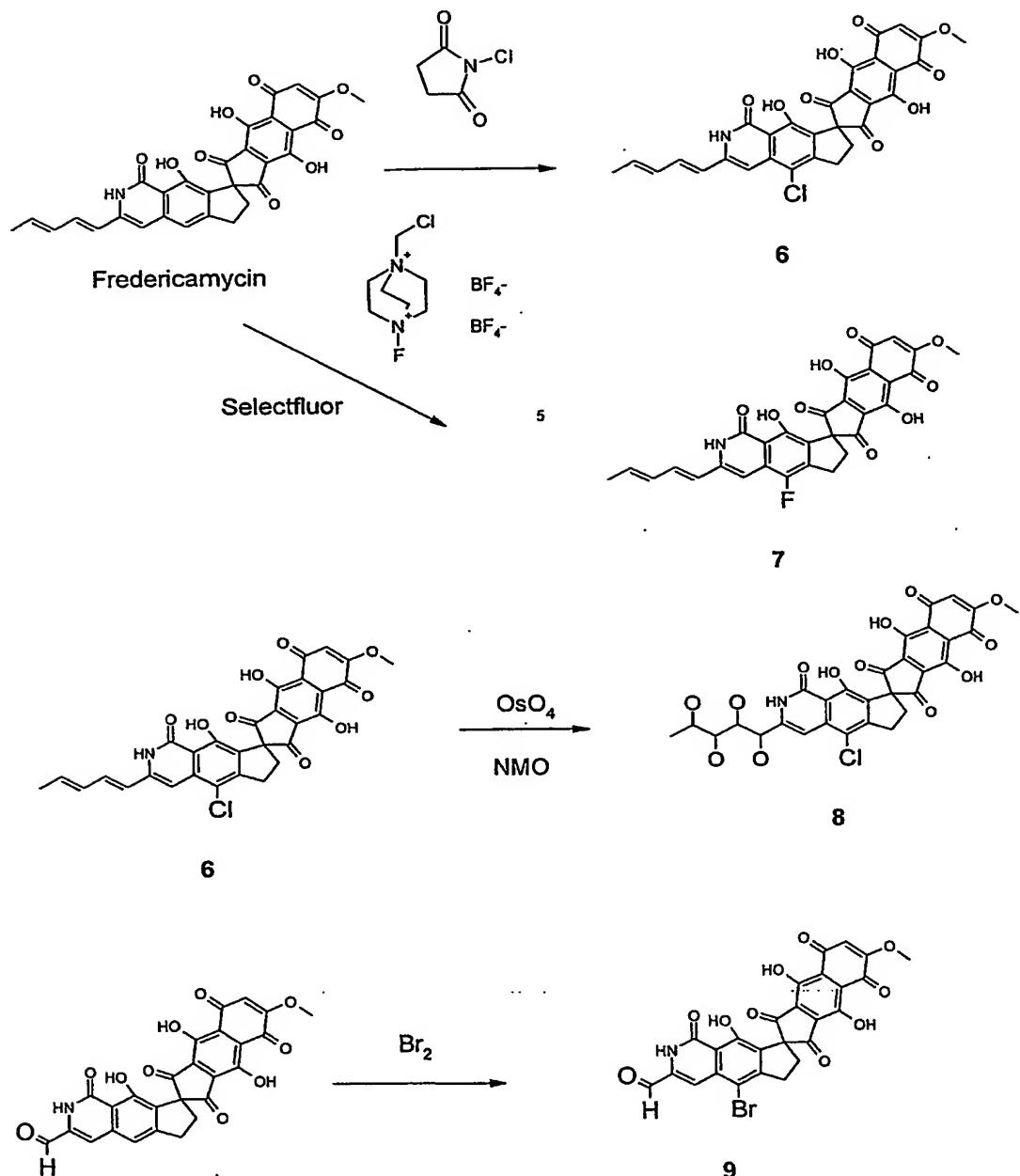
Schema 5



20

Hal: Br (4), I (5)

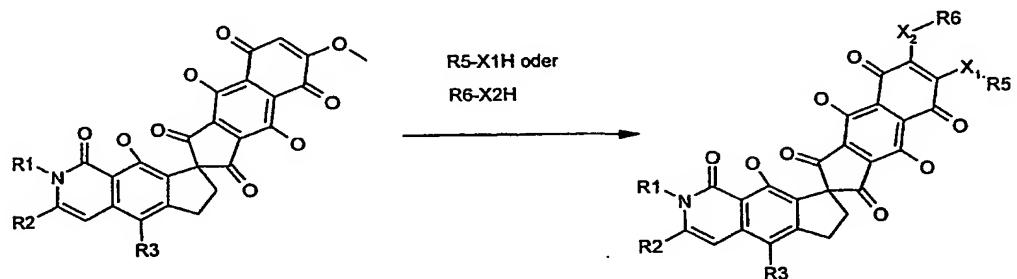
- a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;
 b) N-Iodsuccinimid, DMF, 0°C



Fredericamycinaldehyd 3

Die hier genannten Fredericamycin Derivate können dann durch Umsetzungen mit den entsprechenden S oder N Nukleophilen zu den beanspruchten Verbindungen umgesetzt werden s. Schema 6.

5 Schema 6



10 Die Substitutionen von Y1 und/oder Y2 gleich N-R5 sind über entsprechende primäre Amine HN-R5 zugänglich.

Synthesebeispiele:

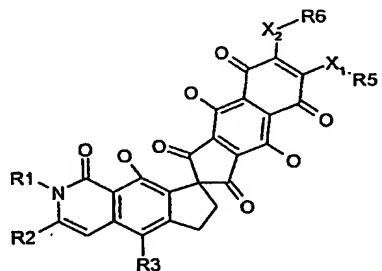


Tabelle 1

R3	X1-R5	X2-R6	Beispiel
H	OMe	SCH ₂ COOEt	1
H	OH	SCH ₂ CH ₂ NEt ₂	2
H	OMe	SCH ₂ CH ₂ OH	3
H	OMe	SCH ₂ CH ₂ NEt ₂	4
Cl	OMe	SCH ₂ Ph	5
H	OMe	OH	6

Beispiele

Beispiel 1

5 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-ethylthioaceto-3-[(1E,3E)-
penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone

10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
10 und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5 μ l (22.3 μ mol)
Mercaptoessigsäureethylester versetzt. Nach 24h hat sich laut HPLC (RP18, Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet.
Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

15 Rote Kristallmasse Ausbeute: 12mg (98%). M/e=558.9 (M+H),
 λ_{max} =510nm

Beispiel 2

20 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-hydroxy-7(2-diethylaminoethylmercapto)-3-
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone

10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
25 und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3 μ mol) 2-Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 23h wurden weitere 3.17mg 2-Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Man engt nach 45h gesamter Reaktionszeit die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser).

Rote Kristallmasse Ausbeute: 4mg (33%). M/e=657.5 (M+H),
 λ_{max} =486nm

Beispiel 3

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-hydroxyethylmercapto)-3-

[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]

5 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.6 μ l (22.3 μ mol)

Mercaptoethanol versetzt. Nach 20h hat sich laut HPLC (RP18,

10 Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 11mg (99%). M/e=617.4 (M+H),

λ_{max} =486nm

15

Beispiel 4

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-diethylaminoethylmercapto)-3-

[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-

20 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3 μ mol) 2-

Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 6h wurden weitere 1.9mg 2-

25 Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Nach 23h weitere 1.9mg

Diethylaminoethanthiol.HCl. Man engt nach insgesamt 30h die

Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18,

Acetonitril-Wasser).

30

Rote Kristallmasse Ausbeute: 10mg (80%). M/e=671.4 (M+H),

λ_{max} =486nm

Beispiel 5

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(benzylmercapto)-3-[(1E,3E)-
5 penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

5.0mg (8.71 μ mol) 5-Chlor Fredericamycin wird unter Argon in 1ml
DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.23 μ l
(10.45 μ mol) Benzylmercaptan versetzt. Nach 4h engt man die
10 Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

rote Kristallmasse Ausbeute: 6mg (99%). M/e=695.9 (M+H),
 λ_{max} =504nm

15 Beispiel 6

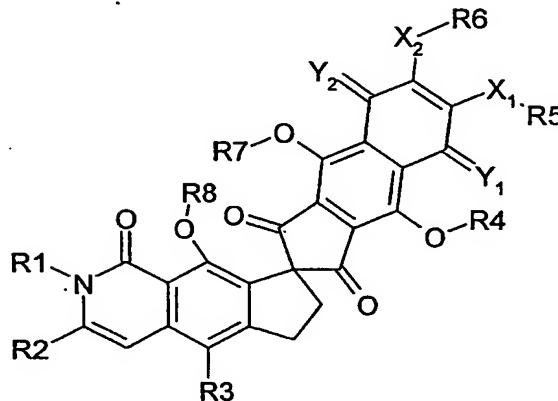
(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-hydroxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

20 10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5mg (22.3 μ mol) 2-
Aminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 26h wurden weitere 2.1mg 2-
Aminoethanthiol.HCl und etwas Trifluoressigsäure zugegeben. Nach
25 insgesamt 72h engt man im Hochvakuum zur Trockene ein und
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18,
Acetonitril-Wasser).

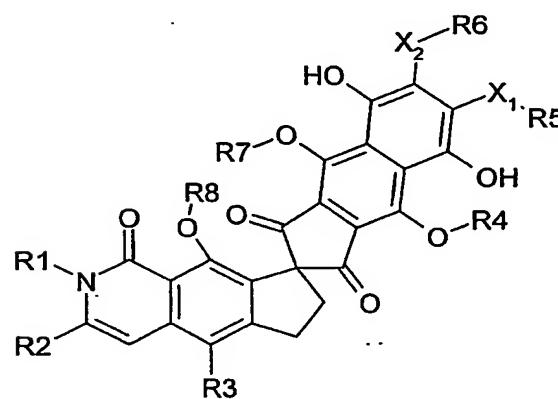
30 Rote Kristallmasse Ausbeute: 9mg (87%). M/e=554.5 (M-H),
 λ_{max} =372nm

Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



la



lb

wobei jeweils

R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

10

R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Aikeny1, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,

Alkyl-Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, C₁-C₆-Alkyl-

15

Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-

Heterocycloalkyl-C₆H₅-X (mit m = 1 bis 6, für o =

= 1 bis 3mto; für m = 3 bis 6 s = -1 n = 1 bis

2

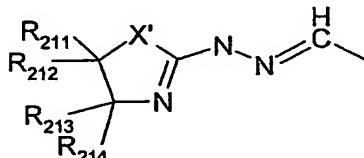
für $m = 4$ bis 6 , $n = 3$, $p = 1$ bis $3m+2$; $x = \text{unabhängig}$

... einander ausgewählt werden kann. Wenn alle zu SP01

NW-NURG1-NRG1B2C-SH-EGF11-SH-NUGS1-SH-NUGS2

CH-2(2)-P21 with $\alpha = 0.1, 0$, **CH-220-P21**, **CH-220-P21**, **CH-220**

$-\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CONR21R22}$, $-\text{CH}=\text{NOCH}(\text{CH}_3)\text{CONR21R22}$,
 $-\text{CH}=\text{NOC}(\text{CH}_3)_2\text{CONR21R22}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-\text{R23}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-$
 $\text{CH}_2\text{NHCOR21}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{NHCOR21}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCS}-\text{R23}$,
 $-\text{CH}=\text{CR24R25}$ (trans oder cis), COOH, COOR21, CONR21R22,



5 $-\text{CH}=\text{NR21}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR21R22}$, (mit X' = NR215, O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{-Aryl}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{-Heteroaryl}$,

R21, R22 unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,

15 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-

20 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

25

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

30 R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R24, R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

R3 H, F, Cl, Br, I, OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32,
NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F,
insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,

5 R31, R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5, R6 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
10 Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-
C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für
o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
ergeben zusammen X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen
Ring,

15 20 R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

25 X1 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl

X2 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl

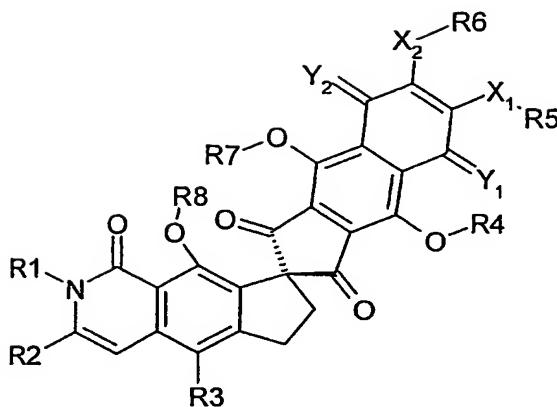
Y1 O, N-R5

30 30 Y2 O, N-R5

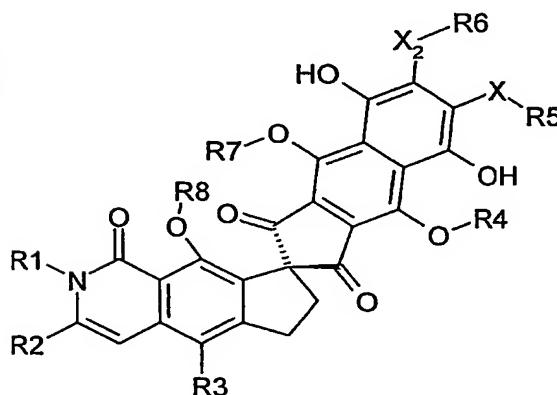
und bei Y1 oder Y2 gleich N-R5, kann X2-R6 gleich H sein,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
35 verträglichen Salze oder Einschlusverbindungen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die
Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

annimmt.

5

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr

10 bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünfzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

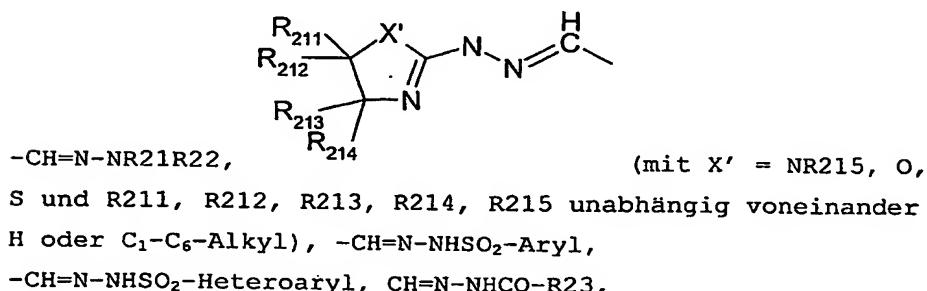
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei
15

R1 H, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_5$ -Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_5$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkyl-Aryl, $\text{C}_2\text{-}\text{C}_5$ -Alkenyl,
Heteroaryl, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkyl-Heteroaryl, CHF_2 , CF_3 ,

20 Polyolseitenkette insbesondere $\text{CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH}_3$,

CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y
 (Y=F, Cl, Br, I), CH₂NH₂, CH₂NR21R22, CH₂NHCOR23,
 CH₂NHCSR23, CH₂SH, CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21,
 insbesondere CH₂OH, CH₂OR21, CH₂OSO₂-R21, insbesondere CHO,
 5 CH(OR21)₂, CH(SR21)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21,
 CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 (trans oder cis),
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



15 R21, R22 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

20 R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

25 R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR31,

30 R31 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5,R6 H, unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
 Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für

$\sigma = 1, p = 1$ bis $2m+\sigma$; für $m = 2$ bis $6, \sigma = -1, p = 1$ bis $2m+\sigma$; für $m = 4$ bis $6, \sigma = -2, p = 1$ bis $2m+\sigma$; $Y =$ unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6 ergeben zusammen X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,

R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

10 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

15 5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in der Form von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.

20 6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 in Kombination mit weitere Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25 8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

30 9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

35 11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate gemäß der Ansprüche, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und
5 die Verwendung der Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.